

## 【 234 】

氏名	森 本 泰 子		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博 乙 第 2814 号		
学位授与の日付	平成 6 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文題目	アミノ酸の脂質膜安定化作用に関する研究		
論文審査委員	教授 玉懸 敬悦	教授 木村聡城郎	教授 斎藤 寛
	教授 山本 峻三	教授 河津 一儀	

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸と膜脂質との相互作用は生体膜構造の安定性に重要な役割を果たしていると考えられるが、それに関する研究は現在までほとんどなされていない。そこで、アミノ酸の膜安定化作用について、クロルプロマジン (CPZ) 誘発性脂質膜不安低下に対する抑制作用を指標として研究した。

まず、多くのアミノ酸に CPZ 誘発性溶血抑制作用を見いだした。次に、リボゾーム膜構造について FT-IR を用いて解析し、CPZ による脂質アルキル鎖の乱れをグリシンが抑制することを示した。さらに、ESR スピンラベル法により、CPZ が膜の表面と中心部に侵入し、中心部への侵入がリボゾームの崩壊を招くこと、グリシンはその中心部への侵入を抑制することを明らかにした。含硫アミノ酸のタウリンについても膜安定化作用機構を解析した。

本研究により、アミノ酸の脂質膜安定化作用を見だし、その作用機構について重要な知見を得ることができたと考える。これらは、アミノ酸の生体内での役割を評価する上で価値あるものとする。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

膜タンパクと生体膜との相互作用を理解する上で、その構成成分であるアミノ酸残基と膜脂質との相互作用を研究することは重要なことであるが、その研究例は ASP-hemolysin

による溶血に対して、塩基性アミノ酸が抑制作用を持つという報告がある程度であり多くない。本研究では、クロロプロマジン (CPZ) により引き起こされる脂質膜の不安定化が、各種アミノ酸の添加によって抑制されることを見だし、さらに、その機構に関して研究したものである。

本論文は4つの副題で研究を展開し、まとめたものである。まず、CPZにより誘起される赤血球の溶血がグリシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、スレオニンなどのアミノ酸により抑制されることを見だし、それはアミノ酸がCPZと血球の親和性を低下させるためであることを、濃度依存性、速度論的解析により明らかにした。第二では、FTIRにより脂質のCH<sub>2</sub>対称伸縮振動のシフトを測定し、CPZが脂質のゴーシュ成分を増やすこと、また、アミノ酸の添加はこれを抑制することを見だし、膜の安定化・不安定化を脂質の構造的乱れと関係付けている。第三では、この乱れの部位を特定するためスピントラベル法により研究し、脂質の乱れ、運動状態を表すオーダーパラメータのCPZ濃度依存性から、リボゾームの溶解は、二重膜中心部に非解離型CPZが入り込むことによって引き起こされること、グリシンはこれを抑制することによって安定化に寄与すると考察している。最後に心循環系機能改善薬の一つ、含硫アミノ酸タウリンも溶血抑制作用があること、その作用はタウリンの負電荷によるものであることを溶血作用曲線およびESRシグナルのpH依存性から論じている。

このように、本研究は従来多くなかったアミノ酸による脂質膜安定化作用に豊富な例を追加することにより、確定的なものとすると同時に、物理化学的手法によりその機構を深く研究したものであり、学術上寄与するところが大きい。よって、本論文は博士の学位論文に値するものと認める。